

Formulasi Sediaan Granul Instan Ekstrak Etanol Akar Pepaya Gantung (*Carica papaya* L.) dan Aktivitasnya sebagai Diuretik pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*)

Anisa Pebiansyah*, Dichy Nuryadin Zain, Dila Kania Nurfadhilah
Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia

Corresponding author: anisapebiansyah@universitas-bth.ac.id

Abstract

Diuretics are substances or drugs that work directly on the urine excretion process to increase the excretion of water and sodium chloride. One compound that has a diuretic effect is alkaloids. **Introduction:** The diuretic effect of Akar pepaya gantung has been proven in theoretical and practical research. **Objective:** to determine whether Akar pepaya gantung can be made into granule powder preparation, then testing the instant granule powder formula on rats. **Method:** the study was conducted with 5 treatments. Three groups received different doses of the same suspension: 2.6 mg/200 g of rat body weight for dose 1, 5.2 mg/200 g for dose 2, and 10.4 mg/200 g for dose 3. Oral administration of the instant granule powder formulation was performed on rats. Furosemide served as positive control and Na-CMC as negative control. The treatment was carried out for 6 hours calculated after the administration of the preparation. Then the results of the total volume collected during the treatment were seen. The results of each treatment were recorded and can be analyzed using SPSS with One Way Anova variants. **Results :** Akar pepaya gantung contain alkaloids that act as diuretics. The volume of urine produced gets different results in each dose. In one-way analysis of variance (ANOVA) with a value of $p = 0.00$ as well as linear regression test (LSD) showed that instant granule powder of hanging papaya root extract has a diuretic effect. **Conclusion:** the most optimal group is dose 3.

Keywords: Akar pepaya gantung, alkaloid, granule powder

Abstrak

Diuretik merupakan zat atau obat yang bekerja langsung pada proses ekskresi urin untuk meningkatkan ekskresi air dan natrium klorida. Salah satu senyawa yang mempunyai efek diuretik adalah alkaloid. **Pendahuluan :** Efek diuretik dari akar pepaya gantung telah dibuktikan dalam penelitian teoritis dan praktis. **Tujuan:** untuk mengetahui apakah akar papaya gantung dapat dibuat sediaan serbuk granul, kemudian pengujian formula serbuk granul instan pada tikus. **Metode :** penelitian dilakukan dengan 5 perlakuan. Tiga kelompok yang menerima dosis yang berbeda dari suspensi yang sama: 2,6 mg/200 g berat badan tikus untuk dosis 1, 5,2 mg/200 g untuk dosis 2, dan 10,4 mg/200 g untuk dosis 3. Pemberian formulasi granul instan bubuk secara oral dilakukan pada tikus. Furosemid berfungsi sebagai kontrol positif dan Na-CMC sebagai kontrol negative. Perlakuan dilakukan selama 6 jam dihitung setelah pemberian sediaan. Lalu dilihat hasil volume total yang terkumpul selama perlakuan. Hasil dari setiap perlakuan dicatat dan dapat dianalisis menggunakan SPSS dengan varian One Way Anova. **Hasil** Akar pepaya gantung mengandung alkaloid yang bertindak sebagai diuretic. Volume urin yang dihasilkan mendapatkan hasil yang berbeda disetiap dosis. Dan setelah dilakukan perlakuan yang paling banyak volume urin adalah dosis 3. Pada analisis varians satu arah (ANOVA) dengan nilai $p=0,00$ maupun uji regresi linier (LSD) menunjukkan bahwa serbuk granul instan ekstrak akar pepaya gantung memiliki dampak untuk diuretik. **Kesimpulan :** kelompok yang paling optimal ada apa dosis 3.

Kata kunci: akar pepaya gantung, alkaloid, serbuk granul

PENDAHULUAN

Sebagai negara tropis, Indonesia juga terkenal dengan kehidupan tumbuhannya yang beragam. Wilayah hutan tropis Indonesia tidak ada duanya dalam hal keanekaragaman hayati, hanya kalah dari Brazil. Terdapat lebih dari

30.000 jenis tanaman di Indonesia, dari total 40.000 spesies di seluruh dunia. Berbagai kelompok etnis di Indonesia telah menggunakan obat tradisional selama ribuan tahun, yang memanfaatkan sebanyak 940 jenis

flora yang diketahui memiliki karakteristik terapeutik. Diperkirakan 90% dari spesies tanaman obat di dunia berada di daerah ini (Munaeni et al., 2022).

Penduduk asli Indonesia telah mengandalkan tumbuhan untuk berbagai keperluan, termasuk pengobatan tradisional, sejak zaman prasejarah. Bagian tanaman dan hewan, komponen mineral, sediaan sarian (galenik), dan kombinasi dari semuanya dapat ditemukan dalam pengobatan tradisional (Adiyasa & Meiyanti, 2021).

Metabolit primer, yang meliputi karbohidrat, protein, dan lipid, adalah bahan kimia dari metabolisme primer yang digunakan tanaman untuk perkembangannya. Tumbuhan itu sendiri merupakan sumber zat kimia yang beragam. Senyawa metabolit sekunder: alkaloid, flavonoid, steroid, terpenoid, saponin, tanin, dan sebagainya juga diproduksi oleh tanaman. Bahan kimia ini memiliki tujuan biologis dan membantu melindungi tanaman dari perubahan iklim, hama, dan penyakit, di antara faktor-faktor lingkungan yang tidak menguntungkan lainnya (Anggraeni Putri et al., 2023).

Ada banyak keuntungan dan kemungkinan yang luar biasa dalam keanekaragaman hayati Indonesia yang kaya. Namun, khususnya yang berkaitan dengan tanaman obat, potensi ini belum sepenuhnya dimanfaatkan. Ada banyak kelompok masyarakat adat yang berbeda di daerah ini, dan pengetahuan mereka tentang khasiat tanaman lokal yang berkhasiat sebagai obat telah dilestarikan selama berabad-abad. Masyarakat terus mempraktekkan pengobatan tradisional dengan mengonsumsi tanaman dalam bentuk mentah, dimasak, atau disuling (Munaeni et al., 2022).

Namun demikian, masyarakat umum masih belum mengetahui banyak spesies tanaman yang memiliki kualitas terapeutik. Pepaya gantung adalah tanaman yang sangat bermanfaat. Pengobatan tradisional memanfaatkan pepaya gantung secara ekstensif. Dalam pengobatan tradisional, akar pepaya gantung adalah komponen yang paling umum digunakan (Amalia, 2021).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa bagian tanaman ini mengandung senyawa bioaktif, termasuk alkaloid, yang berpotensi memiliki efek farmakologis. Alkaloid adalah senyawa nitrogen yang sering kali memiliki sifat analgesik, antimikroba, dan antikanker. Jenis kandungan alkaloid pada akar pepaya gantung yaitu jenis senyawa karpain. Pelarut organik polar, seperti etanol, berguna untuk mengekstraksi bahan kimia karpain, yang merupakan alkaloid asam piridin (Fiani, 2019).

Obat diuretik dapat berasal dari bahan kimia alkaloid yang terjadi secara alami. Yang dapat meningkatkan ekskresi natrium dan klorida dengan bekerja langsung pada tubulus ginjal. Pengeluaran urin meningkat bersamaan dengan ekskresi natrium karena peningkatan Na mengeluarkan lebih banyak air. Ekskresi urin yang berlebihan merupakan langkah penting dalam pengobatan, pencegahan, dan penanganan gangguan tertentu. Karena proses ekskresi melibatkan pelepasan zat kimia yang sudah ada dalam aliran darah, seperti gula, ragi, protein berlebih, dan bakteri, maka inilah yang terjadi (Karmilah, 2017).

Secara khusus, ekskresi urin ginjal juga memastikan eliminasi produk aktivitas metabolisme dan elektrolit berlebih selain air, sehingga mempertahankan homeostasis cairan. Keseimbangan cairan sangat terkait erat dengan keseimbangan elektrolit baik di kompartemen intraseluler (kaya ion K^+) maupun ekstraseluler (kaya ion Na^+ & Cl^-), sehingga tidak mengherankan, perdagangan elektrolit merupakan strategi inti dari pengaturan cairan ginjal. Obat-obatan yang mempengaruhi regulasi ekskresi elektrolit ginjal mempunyai pengaruh terbesar dalam hal kontrol kuantitas cairan dan dengan demikian homeostasis air (McNally et al., 2019).

Diuretik adalah obat yang membantu ginjal mengeluarkan air dan elektrolit dengan cara mengubah kontrol cairan ginjal secara farmakologis. Jadi, diuretik adalah bahan kimia yang membuat buang air kecil lebih sering dan dalam jumlah yang lebih banyak. Cara utama obat-obatan ini melakukan hal ini adalah

dengan meningkatkan osmolalitas tubulus ginjal dan menghambat reabsorpsi air. Hal ini dicapai dengan memblokir reseptor yang membantu reabsorpsi Na⁺, kation ekstraseluler yang paling umum, dari tubulus ginjal. Sementara aquaretics bekerja langsung pada ekskresi air saja, diuretik osmotik meningkatkan hiperosmolaritas lumen di tubulus ginjal tanpa mempengaruhi keseimbangan elektrolit (Kharod et al., 2019).

Ekstrak akar pepaya gantung dapat berpotensi dibuat menjadi sediaan berbentuk granul instan yang diberikan secara oral. Hal ini dikarenakan pemberian oral telah menjadi metode pengobatan yang paling populer dan nyaman bagi pasien. Dapat dilihat dari sediaan granul instan yang mempunyai beberapa keunggulan diantaranya lebih stabil ketika disimpan pada jangka waktu lama, dan sediaan granul juga dapat memperbaiki sifat alir. Selain itu sediaan ini juga memiliki keuntungan lebih praktis dengan cara diseduh (Pratama et al., 2024).

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk pembuatan sediaan serbuk granul instan dengan ekstrak akar pepaya gantung sebagai zat aktifnya dan dilanjutkan uji aktivitas diuretik menggunakan tikus putih jantan. Yang diharapkan penelitian ini dapat memberikan wawasan lebih dalam mengenai manfaat kesehatan dan potensi aplikasi medis dari tanaman ini.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Ekstrak akar carica papaya, furosemide, natrium klorida, kloroform, natrium hidroksida, asam sulfat, asam sitrat, asam sulfat, asam sulfat, reagen Mayer, reagen Wagner, reagen Dragendorff.

Alat

Timbangan analitik (*excellent DJ-series dan metler Toledo 204 dan SF-400*), blender

(*Cosmos CB-287*), maserator, vacum rotary evaporator (*IKA HB10 control*), waterbath.

Metode

Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium farmakologi fakultas farmasi Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya. Pengambilan sampel dilakukan di daerah Panumbangan Kabupaten Ciamis. Waktu penelitian dari bulan Januari - Juli meliputi pembuatan sediaan serbuk granul instan, evaluasi serbuk granul instan,

Determinasi tanaman

Pengumpulan dan analisis data telah dilakukan dengan No.41/HB/11/2023 di Laboratorium Taksonomi Tumbuhan Universitas Padjajaran, yang merupakan bagian dari Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Tujuan dari prosedur ini adalah untuk memastikan apakah spesies tanaman yang dipilih sudah tepat atau belum.

Pembuatan Ekstrak

Menggunakan serangkaian prosedur meliputi sortasi basah, pencucian, pengirisan, pengeringan, dan sortasi kering, beserta penentuan botani guna memastikan keaslian sumber daya alam.

Formulasi Granul Instan

Teknik granulasi basah digunakan untuk menghasilkan butiran. Formula masing-masing kelompok menentukan jumlah bahan yang akan digunakan. Hancurkan laktosa, sukralosa, dan perasa coklat dalam lumpang hingga campurannya merata. Untuk membuat campuran menjadi seragam, tambahkan PVP k30 dan ekstrak kering. Kemudian, tambahkan sisa laktosa ke dalam lumpang dan hancurkan lagi. Setelah periode pengeringan satu jam dalam oven dengan suhu 40°C, butiran-butiran tersebut diekstraksi. Melalui saringan 16 mesh, butiran kering dilewatkan. Rangkap tiga dari setiap perlakuan dilakukan (Lathifah et al., 2022).

Tabel 1. Rancangan Formula

Bahan	F1 (g)	F2 (g)	F3 (g)
Ekstrak etanol akar pepaya gantung	1	1	1
PVP K30	1	3	5

Sukralosa	2	2	2
Laktosa	add 50	add 50	add 50
Pengaroma coklat	qs	qs	qs

Evaluasi Sediaan Granul Instan

Pengujian Organoleptik

Pengujian organoleptik dengan mengamati warna, aroma, rasa dan bentuk dari granula dan larutan granula, pengamatan dilakukan secara visual.

Uji Kandungan Lembab

menggunakan alat *moisture analytic balance*. Sebanyak 5 gram granul di set suhu 105°C selama 3 menit. Syarat kandungan lembab granul 2-4%

Uji Kecepatan Alir

Uji kecepatan alir sediaan dengan menggunakan alat *flow rate taster*. Granul instan sebanyak 25 gram dihitung waktu mengalir menggunakan stopwatch. Waktu mengalir yang baik untuk granul 25 g < 2,5 detik.

Uji Waktu Larut

Uji waktu larut untuk mengukur 5 gram butiran. Ini diikuti dengan melarutkan butiran yang telah ditimbang ke dalam 100 cc air. Kecepatan pelarutan kemudian ditentukan dengan menggunakan pengatur waktu. Hanya 5 menit yang diperlukan untuk melarutkan butiran instan. Saat butiran-butiran tersebut larut, air didinginkan dan diaduk secara konstan.

Uji Aktivitas Diuretik

Perlakuan melibatkan lima kelompok: satu kelompok yang hanya menerima suspensi Na-CMC 1% 2 mL/200 gram BB tikus, satu kelompok yang menerima furosemid 0,72 mg/BB tikus sebagai pembanding, dan tiga kelompok yang menerima dosis yang berbeda dari suspensi yang sama: 2,6 mg/200 g berat badan tikus untuk dosis 1, 5,2 mg/200 g untuk dosis 2, dan 10,4 mg/200 g untuk dosis 3. Sediaan uji diberikan secara oral dan dilakukan selama 14 hari (Zainudin et al., 2015).

Setelah perawatan selesai, tikus-tikus tersebut ditempatkan dalam kandang metabolisme, sebuah peralatan uji diuretik. Setiap kelompok diberi satu kandang metabolisme, dan jumlah urin yang dikumpulkan selama periode 6 jam dipantau. Selain itu, setiap dua jam selama

periode ini, volume urin dicatat. Tikus tidak diberi makanan atau minuman selama terapi, tetapi tetap diberi air (A. Gusti, 2022).

Analisis Data

Analisis varians statistik digunakan bersama dengan uji Anova Satu Arah dalam SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) versi 20.0 untuk menyelidiki pengaruh pemberian ekstrak akar pepaya gantung terhadap efek diuretik. Untuk membandingkan jumlah urin yang dihasilkan pada setiap perbandingan, pengujian diperluas menggunakan Uji *Post Hoc* dengan nilai $\alpha = 0,05$ jika ditemukan perbedaan yang signifikan (Fiani, 2019).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Uji Organoleptik

Pengujian organoleptik yang dilakukan terhadap granul instan dan larutan granul meliputi uji warna, aroma, rasa dan bentuk, hasil pemeriksaan dapat dilihat pada Tabel 2. Pada ketiga formula dilakukan penambahan ekstrak. Dari hasil uji warna dan aroma, ketiga formula memiliki warna coklat dan aroma khas, hal ini disebabkan karena pengaruh dari warna ekstrak akar pepaya gantung dan aroma yang masih tertinggal di ekstrak. Dari hasil uji rasa ketiga formula memiliki rasa manis yang sama, hal ini dipengaruhi penambahan pemanis sukralosa dengan konsentrasi yang sama untuk ketiga formula. Hasil pengamatan bentuk, bentuk yang dihasilkan dari ketiga formula berbentuk granul, hal ini dipengaruhi pada proses pembuatan granulasi menggunakan metode granulasi basah dan pada saat granul dilarutkan membentuk minuman yang larut. Tiap formula menghasilkan bentuk granul, hal ini membuktikan bahwa PVP mampu mengikat serbuk hingga menjadi granul dan bila dilarutkan akan membentuk larutan yang jernih berwarna coklat.

Tabel 2. Hasil Uji Organoleptik

Formula	Uji	Hasil
F1	Warna	Coklat muda
	Aroma	Aroma khas
	Rasa	Manis
	Bentuk	Granul
F2	warna	Coklat
	Aroma	Aroma khas
	Rasa	Manis
	Bentuk	Granul
F3	warna	Coklat tua
	Aroma	Aroma khas
	Rasa	Manis
	Bentuk	Granul

Uji Kandungan Lembap

Jumlah air dan senyawa volatil lainnya dalam butiran instan, sebagai hasil dari pemanasan proses pengeringan, dapat ditemukan dengan menggunakan pengujian kadar air (Husni et al., 2020)

Berdasarkan tabel 3 semua formula yang digunakan pada sediaan granul instan ekstrak akar pepaya gantung sudah memenuhi syarat karena masih termasuk dalam rentang 2-4%.

Tabel 3. Hasil uji kandungan lembap sediaan serbuk granul instan

Formula	Hasil (%)	Syarat (%)
Formula 1	2,8	2-4
Formula 2	2,69	2-4
Formula 3	2,59	2-4

Uji Kecepatan Alir

Uji kecepatan alir adalah Durasi yang diperlukan untuk volume butiran tertentu untuk melewati peralatan tertentu. Karena pelumas dapat meningkatkan kualitas aliran butiran 100 gram, atribut aliran ini dapat digunakan untuk mengevaluasi kemampuan pelumas. Butiran hanya dapat mengalir selama maksimal 10 detik dengan kecepatan gram per detik. Dieksekusi dengan menggunakan 20 gram fluida yang melewati corong pengujian aliran. Berusaha memastikan karakteristik aliran yang menunjukkan kualitas aliran granul. Pelepasan sediaan dari wadah dipengaruhi oleh kualitas aliran, yang penting.

Formula 1 dan 2 masih dalam rentang kriteria, yaitu 4-10 g/detik dengan kategori aliran mudah, sesuai dengan tabel 3, yang berarti memiliki kecepatan yang sangat baik.

Tabel 4. Hasil Daya Alir Serbuk Granul Instan

Formula	Hasil g/det	Syarat
Formula 1	8,55	4-10 g/det
Formula 2	4,38	4-10 g/det
Formula 3	2,4	4-10 g/det

Uji Aktivitas Diuretik

Butiran instan ekstrak akar pepaya gantung diuji untuk mengetahui khasiat diuretiknya pada tikus. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa 10 mg/200 gram berat badan tikus ekstrak akar pepaya dapat menginduksi diuresis (Nurmaulawati, 2022). Dosis yang digunakan setiap formula berbeda konsentrasinya diantaranya 2,6 mg/200 g berat badan tikus untuk dosis 1, 5,2 mg/200 g untuk dosis 2, dan 10,4 mg/200 g untuk dosis 3. Dengan adanya kontrol positif furosemid 0,72 mg/BB tikus dan kontrol negatif Na CMC 1%.

Na-CMC digunakan dalam formula sebagai zat pensuspensi dan tidak memiliki kualitas diuretik, jumlah urin yang dikeluarkan tidak banyak, oleh karena itu kelompok perlakuan negatif menghasilkan volume urin yang lebih sedikit menurut penelitian. Berbagai formula zat aktif pada berbagai dosis menghasilkan jumlah urin yang bervariasi; hal ini dikarenakan volume urin yang dikeluarkan sebanding dengan rasio dosis atau konsentrasi.

Tabel 5 menampilkan hasil uji volume urin. Hasil dari terapi formula ekstrak akar pepaya gantung sedikit lebih rendah atau hampir sama jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif furosemid. Yang menunjukkan ekstrak akar pepaya gantung memiliki efek diuretic.

Pada penelitian ini data yang telah diperoleh dianalisis secara statistik. Pengujian statistik yang dilakukan secara *one way anova*, dipilih karena hanya ada satu variabel yang akan diuji sebelum melakukan uji anova ada dua syarat yang harus dipenuhi yakni data yang diuji harus berdistribusi normal dengan $p > 0,05$ serta data

mempunyai variasi data yang sama atau homogen. Semua kelompok uji berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol negatif, menunjukkan bahwa ekstrak tersebut efektif sebagai diuretik, sesuai dengan hasil analisis varians (ANOVA) satu arah yang membandingkan kelompok kontrol dengan perlakuan formula ekstrak akar pepaya gantung (p value = 0,000). Dan dosis ketiga 10,4 mg/200 gram BB tikus, merupakan dosis yang paling efektif sebagai diuretik. Hal ini dibuktikan dengan adanya uji LSD dan duncan efek diuretik pada formula 3.

Tabel 5. Hasil volume urin

Uji	Perlakuan	Rata-rata volume urin \pm SD	P<0,05
1	Kontrol Negatif	0,32 \pm 0,16	0,000
2	Kontrol positif	3,26 \pm 0,24	
3	Dosis 1	1,42 \pm 0,22	
4	Dosis 2	2,12 \pm 0,29	
5	Dosis 3	3,08 \pm 0,31	

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa perbedaan pvp k30 pada ketiga formula sediaan granul instan ekstrak akar pepaya gantung mempengaruhi fisik pada ketiga formula terhadap evaluasi kecepatan Alir. Untuk hasil aktivitas sebagai diuretik pada tikus putih jantan setelah dilakukan pengujian serta data analisis menggunakan SPSS maka yang paling optimal yaitu pada dosis 3.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih banyak kepada Universitas Bakti Tunas Husada atas bantuan yang telah diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

A. Gusti. (2022). *Uji efektivitas diuretik pada ekstrak daun tin*. 9(1), 508–516.
Adiyasa, m. R., & meiyanti, m. (2021). Pemanfaatan obat tradisional di

indonesia: distribusi dan faktor demografis yang berpengaruh. *Jurnal biomedika dan kesehatan*, 4(3), 130–138. <https://doi.org/10.18051/jbiomedkes.2021.v4.130-138>

Amalia, s. (2021). Perbedaan daya antibakteri bagian tumbuhan pepaya (carica papaya l.) Terhadap pertumbuhan bakteri. *Jurnal medika hutama*, 2(4), 1168–1174. <http://www.jurnalmedikahutama.com/index.php/jmh/article/view/243>

Anggraeni putri, p., chatrri, m., & advinda, l. (2023). Karakteristik saponin senyawa metabolit sekunder pada tumbuhan. *Jurnal serambi biologi*, 8(2)(2), 251–258.

Fiani, b. V. L. (2019). Uji efektivitas diuretik kombinasi ekstrak akar pepaya (carica papaya l) dan daun sirsak (annona muricata l) pada mencit jantan (mus musculus). *Journal of chemical information and modeling*, 53(9), 1689–1699.

Husni, p., fadhilah, m. L., & hasanah, u. (2020). Formulasi dan uji stabilitas fisik granul instan serbuk kering tangkai genjer (limnocharis flava (l.) Buchenau.) Sebagai suplemen penambah serat. *Jurnal ilmiah farmasi farmasyifa*, 3(1), 1–8. <https://doi.org/10.29313/jiff.v3i1.5163>

Karmilah, h. (2017). Efek diuretik ekstrak akar pandan wangi (pandan amaryllifolius roxb) pada mencit jantan (mus musculus l). *Warta farmasi*, 6(1), 50–56. <https://doi.org/10.46356/wfarmasi.v6i1.71>

Kharod, s. C., kang, s. K., & kadam, s. D. (2019). Off-label use of bumetanide for brain disorders: an overview. *Frontiers in neuroscience*, 13(apr). <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00310>

Lathifah, n., hayatus, s., & sri, r. (2022). Formulasi dan evaluasi fisik tablet ekstrak etanol daun salam (eugenia polyantha w.) Dengan metode granulasi basah. *Jurnal inovasi penelitian*, 3(1), 4525–4530.

Mcnally, r. J., morselli, f., farukh, b., chowiencyk, p. J., & faconti, l. (2019). A review of the prescribing trend of thiazide-type and thiazide-like diuretics in hypertension: a uk perspective. *British*

- journal of clinical pharmacology*, 85(12), 2707–2713.
<https://doi.org/10.1111/bcp.14109>
- Munaeni, w., carlen mainassy, m., puspitasari, d., susanti, l., cholis endriyatno, n., yuniastuti, a., ketut wiradnyani, n., nanda fauziah, p., adriani, febriza achmad, a., kurnia rohmah, m., fadhilah rahman, i., yulianti, r., yulinda cesa, f., adriani hendra, g., & rollando. (2022). *Manfaat obat herbal*. <https://toharmedia.co.id>
- Nurmaulawati, r. (2022). *Uji efektivitas diuretik kombinasi ekstrak daun meniran (phyllanthus sp.) Dan akar pepaya (carica papaya l.) Pada mencit jantan (mus musculus)*.
- Pratama, r., pahlevi, m. R., santoso, r., & rafli, t. M. (2024). Formulasi dan evaluasi granul instan ekstrak etanol daun kenikir (*cosmos caudatus*) sebagai antioksidan. *Majalah farmasetika*, 9(3), 276. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v9i3.53782>
- Zainudin, a., hasanah, u., & pemaana, y. R. (2015). Uji aktivitas diuretik ekstrak akar aren (*arenga pinnata* (wurmb.) Merr.) Terhadap tikus putih galur wistar (*rattus norvegicus*) dengan pembanding furosemid. *Jurnal kesehatan prima*, 9(1), 1403–1411.